20

84

Aus der I. medicinischen Universitätsklinik des Herrn Geheimrath Leyden.

Ueber den Stoffwechsel und das Coma der Krebskranken.

Mit Bemerkungen über das Coma diabeticum.

Vortrag, gehalten in der Section für innere Medicin der 62. Naturforscherversammlung zu Heidelberg.

Von

Dr. G. Klemperer,
Assistent der Klinik.

(Separat-Abdr. aus Berliner klin. Wochenschrift, 1889, No. 40.)



Aus der I. medicinischen Universitätsklinik des Herrn Geheimrath Leyden.

Ueber den Stoffwechsel und das Coma der Krebskranken.

Mit Bemerkungen über das Coma diabeticum.

Vortrag, gehalten in der Section für innere Medicin der 62. Naturforscherversammlung zu Heidelberg.

Von

Dr. **G. Klemperer,**

Assistent der Klinik.

Meine Herren! Gestatten Sie mir, an die ausgezeichnete Mittheilung [1]) anzuknüpfen, die wir soeben gehört haben. Wir stehen vor einer Entdeckung von ausserordentlicher Tragweite; noch können wir nicht übersehen, wie sehr durch dieselbe unsere Anschauungen über den Diabetes sich wandeln werden.

Aber wieder hat die Forschung den alten Räthseln der geheimnissvollen Krankheit ein neues hinzugefügt; manch' klinisches Symptomenbild erscheint im Lichte der neuen Thatsache fast noch schwerer verständlich als zuvor. Zu ihnen gehört jenes vorzeitige Endstadium des Diabetes, dem in neuerer Zeit sich das erhöhte Interesse der Aerzte zugewandt hat, das Coma.

Eben noch in einem Kräftezustand, der zu der Befürchtung des nahen Endes keinen Anlass bietet, verfällt der Diabetiker

---

1) Herr Minkowski hatte berichtet, dass er in Gemeinschaft mit Herrn von Mering durch Exstirpation des Pankreas bei Hunden Diabetes mellitus erzeugt habe; nach diesen Versuchen hatte er der Pankreaszelle die specifische Eigenschaft vindicirt, den Zucker im Organismus zu zerstören.

mehr oder weniger plötzlich in tiefe Somnolenz, die, besonders charakterisirt durch eine eigenthümliche Art tiefer Dyspnoe, in wenigen Tagen den Exitus letalis herbeiführt.

Obwohl bereits von den älteren Aerzten gekannt und gefürchtet, hat doch erst seit der grundlegenden Arbeit von Kussmaul [1]) der todbringende Symptomencomplex des Coma diabeticum eine weitergehende Beachtung gefunden.

An Kussmaul schliesst sich eine grosse Reihe von Arbeiten über das Coma diabeticum, die sowohl dem klinischen Symptomenbilde neue Züge einfügten, besonders aber die experimentelle Erforschung der Ursache desselben sich zur Aufgabe machten.

Wie unter den ersteren Frerichs' Vortrag „über plötzlichen Tod und das Coma bei Diabetes [2])“ weit hervorragt, so gipfelt die wissenschaftliche Forschung in den Bemühungen, bestimmte organische Säuren, die im Harn sich finden, als Ursache der diabetischen Intoxication zu beschuldigen. v. Jaksch [3]), der das Vorkommen von Acetessigsäure im Urin sehr wahrscheinlich macht, spricht von Coma diaceticum. Minkowski [4]) und Külz [5]) stellen Oxybuttersäure aus diabetischem Harn dar, und der Erstere macht diese für das Entstehen des Coma verantwortlich; ist es nicht ein specifischer Einfluss der Oxybuttersäure, so beruhe das Coma jedenfalls auf Säurevergiftung; ein Gedankengang, der noch wesentlich an Beweiskraft gewonnen hat, seitdem zuerst Minkowski [6]) und neuerdings Kraus [7]) im Blute von diabetisch Comatösen beträchtliche Verminderung des Kohlensäuregehaltes und der Alkalescenz nachgewiesen haben.

Während alle diese Untersuchungen an Zuckerkranken angestellt waren, erkannte man bald, dass das Vorkommen des Coma durchaus nicht an den Diabetes als Grundkrankheit geknüpft sei.

v. Jaksch [8]) beschrieb zuerst das typische Symptomenbild

---

1) Zur Lehre vom Diabetes mellitus. Deutsches Archiv f. klinische Medicin, Bd. 14, S. 1 ff.

2) Zeitschrift f. klinische Medicin, Bd. 6, S. 1.

3) Ueber Acetonurie und Diaceturie, Berlin 1886.

4) Archiv f. exp. Pathologie und Pharmakologie, Bd. 18, S. 35.

5) Zeitschr. f. Biologie, Bd. XX, S. 165.

6) Mittheilungen aus der Königsberger Klinik. Herausgegeben von B. Naunyn. 1888. S. 179.

7) Zeitschr. f. Heilkunde (Prag), Bd. X, S. 106.

8) v. Jaksch, Verhandlungen des 2. Congresses f. innere Medicin.

bei einem Krebskranken, in dessen Harndestillat reichlich Aceton enthalten war; Riess[1]) und Senator[2]) brachten eine reiche Casuistik von Coma bei Nichtdiabetikern, hauptsächlich Patienten mit schwerer Anaemie und Carcinom, deren Urin in der überwiegenden Mehrzahl keine Eisenchloridreaction gab. Neuerdings hat Oppenheim (Charité-Annalen, 1888) eine Carcinomkranke beschrieben, die im Coma unter heftigen Krämpfen zu Grunde ging, ohne dass die sorgfältige Gehirnuntersuchung eine Localerkrankung nachwies.

Es musste nahe liegen, für eine so scharf umschriebene Erscheinungsreihe in verschiedenen Krankheiten eine gemeinschaftliche Ursache zu suchen. v. Jaksch fand sie in der Acetessigsäure, Riess in dem Zerfall rother Blutkörperchen und der Kachexie, Senator in „dyskrasischen Vorgängen“, welche zur Selbstintoxication des Organismus führen, Oppenheim beschuldigt ebenfalls einen Intoxicationsvorgang als Ursache der Krämpfe.

Ist nun das Coma wirklich das einzige thatsächliche Band, das Diabetes, Anämie und Carcinom verknüpft?

Seit lange vereinigte man diese Krankheiten in Gruppen als Constitutions- oder kachektische Leiden, da sie fieberlos zum allmäligen Schwinden des ergriffenen Organismus führen. Es ist einleuchtend, dass der Stoffwechsel in diesen Krankheiten nicht normal verlauft; aber bisher fehlte die klare Einsicht in die Natur der Anomalie[3]).

Seit zwei Jahren bin ich mit der Untersuchung des Stoff-

---

1) Riess, Zeitschr. f. klin. Medicin. Supplement zu Bd. VII.

2) Senator, Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. VII, S. 235.

3) In der französischen Literatur werden seit den Arbeiten von Rommelaire (Journ. de méd. et de chirurg. de Bruxelles 1884, 84 u. 85) in welchen eine Verminderung der Stickstoffausscheidung als pathognostisch für Carcinom erklärt wurde, diese Verhältnisse lebhaft discutirt. Ich gedenke auf diese Arbeiten a. a. O. ausführlich einzugehen, möchte aber schon hier bemerken, dass weder die von Rommelaire, noch die von anderen Autoren erhaltenen Resultate als verbindlich zu betrachten sind, weil die für dergleichen Untersuchungen unentbehrlichen, freilich recht mühsamen Methoden von ihnen nicht angewandt sind, ihre Bestimmungen sich vielmehr auf die Harnstoffmessung beschränken. — Vollkommen einwandsfrei ist ein Stoffwechselversuch von Fr. Müller, welcher im Jahre 1886 bei zwei Krebskranken gesteigerte Stickstoffausscheidung constatirte (diese Wochenschrift, 1886, S. 702).

wechsels in kachektischen Krankheiten [1]) beschäftigt. Ich gestatte mir die Resultate für das Carcinom zusammenfassend zu berichten, weil ich hoffe, durch dieselben zwei von mir gemachte Beobachtungen von Coma carcinosum in helleres Licht setzen zu können.

Die Gesundheit jedes Individuums beruht in gewisser Beziehung darauf, dass die Harnstoffausscheidung die Eiweissaufnahme nicht überschreite. Das „Stickstoffgleichgewicht“ verbürgt die Normalität des Stoffwechsels.

Nun besitzt bekanntlich der Körper ein weitgehendes Regulationsvermögen für die Eiweisszersetzung; er sucht die Ausfuhr der Einnahme möglichst anzupassen, und zersetzt viel Eiweiss, wenn viel, weniger, wenn wenig Eiweiss zugeführt wird. Ja dies Regulationsvermögen ist nach unten hin noch bedeutend feiner, als selbst Voit annimmt, dessen Untersuchungen wir diese Erkenntniss wesentlich verdanken.

Ich habe zeigen können [2]), dass mit 30—40 g Eiweiss ein kräftiger Körper sich ins Gleichgewicht setzt, wenn ihm bedeutend überschüssige Mengen von Fett- und Kohlehydrat zugeführt werden. Natürlich muss der Körper an Eiweiss verlieren, wenn ihm so wenig Eiweiss und zugleich unzureichende N-freie Nahrung dargeboten wird. Je ärmer jedoch der Körper an Organeiweiss wird, desto weniger Nahrung braucht er, besonders in Bettruhe, um seinen Eiweissbestand zu erhalten. Ich habe gezeigt, dass ein gesunder junger Mann nach langer Inanition von 42 g Eiweiss einer insgesammt nur 700 Calorien enthaltenden Nahrung noch Eiweiss zurückhält, dass ein junges Mädchen infolge psychischer Dyspepsie aufs äusserste abgemagert, sich mit 48 g Eiweiss ins Stickstoffgleichgewicht setzt. Diese Beispiele mögen beweisen, wie sehr der gesunde Körper, namentlich im Zustande des Abgemagertseins, bestrebt ist, seinen Eiweissstand zu erhalten.

Im Gegensatze hierzu verliert der krebskranke Organismus beständig an Organeiweiss, unter denselben

---

1) Eine vorläufige Mittheilung derselben habe ich am 29. März d. J. in der physiol. Gesellschaft gemacht (vergl. die Verhandl.); über die auf das Carcinom bezüglichen Untersuchungen habe ich auf dem Congress f. innere Medicin kurz berichtet, im Anschluss an einen Vortrag von Prof. Fr. Müller über dasselbe Thema (Verhandl. S. 404).

2) Die ausführliche Arbeit erscheint demnächst in der Zeitschr. für klin. Medicin.

Bedingungen, die dem Gesunden Erhaltung beziehungsweise Vermehrung des Organeiweisses gestatten.

Die Stoffwechseluntersuchungen, welche mich berechtigen, diesen Satz auszusprechen, sind unter Wahrung der Cautelen angestellt, die für ihr Gelingen unbedingt nothwendig sind. Die Nahrung wurde sorgfältig gemessen und gewogen, der Stickstoffgehalt meist analytisch bestimmt, Urin (auf 50 bezw. 100 ccm aufgefüllt) und Faeces ohne Verlust gesammelt, und in beiden der Stickstoff durch Verbrennung ermittelt. Die für den Versuch ausgewählten Kranken waren fieberfrei und ohne Oedeme.

Von sieben Carcinomfällen, die ich untersuchte, boten fünf die gekennzeichnete Steigerung des Eiweisszerfalls dar; in zwei Fällen entsprach der Ueberschuss der N-Ausgabe über die Einnahme den Verhältnissen des unzureichend ernährten Gesunden.

Ich gestatte mir, über zwei Fälle der ersten Kategorie kurz zu berichten.

I. Heberding, Lohgerber, 49 Jahre, rec. 2. Januar 1888, entlassen auf Wunsch 29. Januar 1888.

Diagnose: Carcinoma ventriculi.

Patient leidet seit 4 Monaten an sehr heftigen dyspeptischen Beschwerden, hatte mehrfach kaffeesatzartiges Erbrechen. Seit dem Beginn des Leidens hat er beträchtlich an Gewicht abgenommen, wog angeblich früher über 150 Pfund, bei der Aufnahme 118 Pfund.

Grosser Mann, ziemlich abgemagert, von kachektischem Kolorit, in Falten aufhebbarer trockener Haut. Ungefähr 2 Querfinger über Nabelhöhe, wenig links von der Linea alba taubeneigrosser höckriger Tumor zu fühlen, der sich bei der Respiration nicht bewegt. Aufblasung des Magens zeigt die untere Grenze 2 cm oberhalb des Nabels, der Tumor rückt dabei etwas nach abwärts. — Im nüchternen Magen circa 40 ccm schwärzlichbraunen, übelriechenden Inhalts, Filtrat rosafarben, sauer, = 1,53 NaOH pm, Methyl —. Zwei Stunden nach Probemilchfrühstück; Acid 0,8 pm NaOH, ohne Methylreaction. Die Temperatur überstieg nie 37,5, Respiration regelmässig, 24, Oedeme bestanden nicht. Der Appetit liegt im Anfang darnieder, doch nimmt Patient auf Zureden die verordneten Nahrungsmengen.

Der Stoffwechselversuch dauert vom 12.—16. Januar. Während dieser Zeit erhält Patient täglich 2000 ccm Milch[1]), 120 g Weissbrod[2]), 40 g Butter[3]), 4 Eier[4]). Was er nicht ass, wurde zurückgewogen. Der Stuhl durch Kohle abgegrenzt. Wie fast in allen übrigen Fällen, war auch dieser Patient sehr interessirt bei dem Versuch, dem er therapeutische

1) Als Mittelwerth aus drei Analysen vom 12. Januar (0 523 pCt.), 14. Januar (0,541 pCt.), 16. Januar (0,537 pCt.) 0,533 pCt. N-Fettgehalt, Fettgehalt (aus früheren Analysen) 1,1 pCt., Zucker 4,5 pCt.

2) Weissbrod = 1,31 pCt. N, 58,3 pCt. Stärke, 0,5 pCt. Fett.

3) Butter = 87,3 pCt. Fett.

4) Ein Ei = 1,01 g N und 4,9 g Fett.

Alle N-Bestimmungen nach Kjedahl.

Wichtigkeit beimass. Die folgenden Tabellen enthalten das Resultat des Versuches.

Einnahme							Ausgabe						
							Urin			Stuhl			
Januar	Körpergew. Pfd.	Nahrung	N	Fett	Kohlehydrat	Calorien	Menge	spec. Gew.	N	feucht	trocken	N	Gesammt N
12.	115	1500 Milch 85 Weissbr. 40 Butter 4 Eier	**13,14**	71,4	116,8	1479	1350	1022	21,6	317	87,2	2,66	**22,6**
13.		2000 Milch 110 Weissbr. 40 Butter 4 Eier	**16,14**	77,0	154,1	1758	1750	1015	23,4				**24,4**
14.		Ebenso, nur 90 Weissbr.	**15,8**	76,9	142,5	1700	1800	1018	19,5	287	63,4	2,33	**20,5**
15.		2000 Milch 120 Brod 40 Butter 4 Eier	**16,27**	77,0	160	1790	1750	1017	21,9				**22,9**
16.	112	1500 Milch 80 Brod 40 Butter 4 Eier	**13,14**	71,4	116,8	1480	1450	1024	20,8				**21,8**
		Mittel	**14,9**			1641							**22,45**

Ein krebskranker Mann, 115 Pfund schwer, in absoluter Bettruhe, nimmt eine Nahrung von durchschnittlich 1641 Calorien, pro Tag mit 14,9 N., nach meinen Versuchen ausreichend, um den im Bett ruhenden, schon erheblich abgemagerten Mann im N-Gleichgewicht zu erhalten; es sind 200 Calorien weniger, als die Menge, die Voit für den nicht arbeitenden Gefangenen fordert. Und eine solche Nahrungszufuhr beantwortet der krebskranke Organismus mit einer Ausscheidung von durchschnittlich 22,45 g N. Jeden Tag werden 7,55 g N oder 227 g Muskelfleisch vom Körper abgegeben.

Dieser Versuch ist noch weiter ausgeführt worden. Durch allmälige Steigerung der Fettgabe bis auf 150 g Butter, unter gleichzeitiger Darreichung von Vollmilch gelang es, einen N-Ansatz zu erzielen. Hierüber wird an anderer Stelle berichtet.

II. Bath, Tischlergeselle, 51 Jahre, rec. 6. October 1888, gestorben 10. März 1889. Carcinoma oesophagi.

Patient ist angeblich gesund gewesen bis Mitte Juli 1888; seit dieser Zeit hat er Beschwerden beim Herunterschlucken grösserer Bissen, die allmälig sich steigerten und trotz mehrfacher ärztlicher Sondirungen dem Patienten schliesslich das Essen so erschwerten, dass er seit Mitte September nur noch Flüssiges geniessen kann und seit 8 Tagen nur Bouillon und Kaffee schluckweise zu sich nimmt.

Patient ist sehr abgemagert, von kachektischer Hautfarbe, 108 Pfund schwer. Temperatur 37,2. Puls 80. Keine Oedeme.

Es wird eine Strictur 33 cm hinter der unteren Zahnreihe constatirt, die erst nach einiger Bemühung mit einer 4 mm-Sonde zu passiren ist. Am 7. October wird eine Dauercanüle von Hartgummi, 4 ccm lang, oben 12, unten 15 mm im Lichten eingeführt, durch die Patient bequem Flüssigkeiten schluckt. Vom 6. zum 7. October Nahrung etwa 500 ccm Milch und etwas Kaffee, 600 ccm Urin 1029, mit 11,35 g N. Vom 7. October Mittags geniesst Patient nichts mehr, nimmt am 8. October Morgens die Kohleemulsion. Die folgende Tabelle giebt über den Stoffwechsel Auskunft.

Einnahme							Ausgabe						
							Urin			Koth			
October	Körpergew. Pfd.	Nahrung	N	Fett	Kohlehydrat	Calorien	Menge	spec. Gew.	N	feucht	trocken	N	Gesammt N
8.	$107\frac{1}{2}$	750 ccm Vollmilch [1]) 2 Eier	**6,05**	33,8	33,75	606	550	1022	13,72				**14,86**
9.		1000 ccm Vollmilch 2 Eier	**7,39**	41,8	45	756	850	1020	11,94	553	117	2,87	**12,08**
10.	$106\frac{1}{2}$	1500 ccm Vollmilch 4 Eier	**12,09**	67,6	67,2	1214	950	1023	14,12				**15,26**
11.		2000 ccm Vollmilch 4 Eier	14,78	83,6	90	1532	1150	1019	15,34	317	69	1,65	**16,48**
12.	$106\frac{1}{2}$	2000 ccm Vollmilch 6 Eier	**16,8**	93,2	90	1676	1800	1017	21,52				**22,66**
13.		2000 ccm Vollmilch 4 Eier 50 g Traubenz.	14,78	83,6	140	1737	1650	1018	18,61	423	108	2,3	**19,75**

1) Milch = 0,537 pCt. N, 3,2 pCt. Fett, 4,5 pCt. Zucker.

Auch dieser Versuch ist mit viel Fettdarreichung fortgesetzt worden, sodass schliesslich eine Gewichtszunahme von 10½ Pfund erzielt wurde; hierüber wird a. a. O. berichtet werden.

Ein krebskrankes Individuum, das in Folge einer hochgradigen Speiseröhrenstrictur in den Zustand der Inanition gerathen ist, wird in ruhiger Bettlage mit allmälig steigenden Nahrungsmengen ernährt; von 600 Calorien erhebt sich die Nahrung bis zu 1700, von 38 g Eiweiss bis zu 100. Aber diese Nahrung, von der ein gleich ausgehungerter Gesunder in Bettruhe sicherlich Eiweiss zurückbehalten hätte, vermag bei dem Krebskranken noch nicht einmal das Gleichgewicht herzustellen; während der ganzen Fütterungsperiode werden beträchtliche Mengen von Organeiweiss abgeschmolzen und zersetzt.

Diese beiden Versuchsreihen, denen ich noch drei analoge anreihen kann, führen den Beweis, dass in manchen Fällen von Carcinom — in weiten Grenzen unabhängig von der Nahrungszufuhr — ein Zerfall von Gewebseiweiss stattfindet. [1])

Diese Thatsache bietet ein nicht geringes praktisch-therapeutisches Interesse; diesen Gewebszerfall aufzuhalten, ist eine wesentliche Aufgabe der Therapie, und sie vermag ihr durch eine rationelle Diätetik zu genügen.

Gestatten Sie mir indess, mich heut auf die theoretischen Gesichtspunkte zu beschränken. Welche Einsicht erlangen wir durch die neuen Befunde in das Wesen der Krebskrankheit?

Wir kennen eine Reihe von Processen aus der experimentellen Pathologie, in denen ebenfalls ein Zerfall von Organeiweiss stattfindet; er zeigt sich darin, dass die Harnstoffausscheidung bedeutend gesteigert ist, während gleichzeitig ausgedehnte Verfettungen der parenchymatösen und musculösen Organe constatirt werden.

Dieser Befund ist allen Intoxicationszuständen gemeinsam. Bei der Phosphorvergiftung, der Arsen-, Antimon-Kohlenoxydvergiftung ist er seit lange bekannt, für die Chloroformintoxication [2]) ist er noch neuerdings erhoben worden. Bei jedem schweren infectiösen Fieber findet sich gesteigerte N-Aus-

---

1) Auf dem diesjährigen Wiesbadener Congress hat Prof. Fr. Müller-Bonn eine vorläufige Mittheilung über den Stoffwechsel der Krebskranken gemacht, welche auf Grund eines umfassenden Materials zu analogen Resultaten kommt.

2) Strassmann, Salkowski, Virchow's Archiv, Bd. 115.

scheidung und Verfettung in den Organen; hier wissen wir, dass giftige Stoffe im Blute kreisen. Gemeinsam ist fernerhin diesen Intoxicationen die Verminderung der Kohlensäure und der Alkalescenz des Blutes; seitdem H. Meyer [1]) dieselbe im Blute bei Phosphorvergiftung, Geppert [2]) im Fieberblut constatirt hat, ist diese Alkalescenzabnahme in der jüngsten Literatur vielfach bestätigt worden. In allen diesen Beziehungen schliesst sich die Krebskrankheit eng an die Vergiftungszustände an.

Der gesteigerte Gewebszerfall ist durch die oben berichteten Untersuchungen bewiesen. Seit lange schon kennen die Anatomen die Verfettung der inneren Organe bei Krebskranken. Von Cohnheim [3]) sind dieselben beschrieben worden, auch Fr. Müller hat dieselben beobachtet (l. c.), Ebstein [4]) erwähnt in einem klinischen Vortrage über den Magenkrebs ausdrücklich „Ernährungsstörungen in verschiedenen lebenswichtigen Organen, so Verfettungsprocesse in der Herzmusculatur, den Nierenepithelien u. s. f.“

Und auch die Verminderung der Blutalkalescenz ist neuerdings bei Krebskranken constatirt worden; bei Jaksch [5]) und Peiper [6]) finden sich diesbezügliche Befunde.

Eine gewichtige Reihe überraschender Analogien zwischen der Krebskrankheit und den Intoxicationskrankheiten hat sich uns erschlossen; aus ihnen glaube ich die Berechtigung entnehmen zu dürfen, die Anschauung zu vertreten, der ich bereits in meiner ersten Mittheilung Ausdruck gab, dass auch im Blute des Krebskranken ein Giftstoff kreist, dass das Carcinom eine Intoxicationskrankheit darstelle.

Das Gift der Krebskrankheit ist es danach, welches das Eiweiss der Gewebe zum Zerfall bringt und so gesteigerte N-Ausscheidung, innere Verfettung und verminderte Alkalescenz des Blutes verursacht. Dasselbe Gift vermag in einzelnen

---

1) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. XIII. S. 70.

2) Zeitschrift für klinische Medicin. Bd. II. Ueber die Gase des arteriellen Blutes im Fieber.

3) Allgemeine Pathologie. I. Bd.

4) Volkmann's Vorträge. I. No. 81, S. 715.

5) Zeitschrift für klinische Medicin. Bd. XIII, S. 350.

6) Virchow's Archiv, Bd. 116, S. 337.

Fällen den tödtlichen Symptomencomplex des Coma hervorzurufen, von dem ich nun zwei Fälle kurz berichten will.

I. Muth, Rudolf, Steueraufseher, 60 Jahre. Aufgenommen auf die erste medicinische Klinik am 4. Mai 1889. † 12. Mai 1889. Carcinoma oesophagi.

Patient will ganz gesund gewesen sein bis zum Januar 1888, wo er zuerst leichte Beschwerden beim Schlucken verspürte, die ganz allmälig zunahmen. Damals will er ca. 140 Pfund gewogen haben. October 1888 blieben zuerst grössere Bissen im Schlunde stecken und kamen unter heftigen Würgbewegungen in den Mund zurück. In dieser Zeit hatte er schon beträchtlich an Gewicht und Körperfülle abgenommen. Er wurde mehrmals von einem Arzte sondirt; danach ging das Schlucken kurze Zeit besser, aber bald musste Patient feste Speisen ganz vermeiden; von December 1888 an hat er von Milch, Eiern, aufgeweichter Semmel und Brühe gelebt. Dabei nahm er mehr und mehr ab, fühlte sich matt und kraftlos, seine Haut wurde trocken und spröde und bekam eine fahlgraue Farbe. Vom 26. März bis 5. April war er in einem Krankenhause, wo täglich 2mal eine dünne Sonde in den Oesophagus eingeführt und Milch eingegossen wurde. Vom 5. April bis zum 4. Mai war er wieder zu Haus; anfangs vermochte er Milch schluckweise herunter zu bringen. seit dem 27. April regurgitirt jeder Schluck, den er trinkt. Seit diesem Tage hat Patient keinen Stuhlgang mehr gehabt. Dennoch bringt Patient, der sich jetzt aufs äusserste schlaff fühlt, noch eine ganze Woche unthätig zu und wird erst am 4. Mai in die Königliche Charité gebracht.

Status vom 4. Mai. Patient ist mittelgross, sehr abgemagert, 92 Pfund schwer, von typisch carcinomatös-kachektischer Farbe der Haut, die überall in grossen Falten aufzuheben ist. Patient macht einen müden, apathischen Eindruck, ist jedoch vollkommen bei sich und giebt präcise Antworten. Athmung ist regelmässig, Puls 84, von geringer Spannung. Klagen beziehen sich auf grosse Mattigkeit. Lungen und Herz gesund. Die eingeführte Schlundsonde stösst 31 cm hinter den unteren Schneidezähnen auf ein nicht zu überwindendes Hinderniss. Bei heftigen Würgbewegungen des Patienten dringen durch die Sonde ca. 200 ccm dünner, gelblich-bräunlicher Flüssigkeit von fauligem Geruch; das offenbar ziemlich geräumige Divertikel lässt sich gut ausspülen. Die Durchführung der Sonde gelingt nicht. Urin vom 4.—5. Mai 250 ccm, specifisches Gewicht 1018 mit 7,32 g N.

Am 5. Mai werden von Neuem vergebliche Versuche gemacht, die Strictur zu passiren. Urin vom 5.—6. Mai 300 ccm, specifisches Gewicht 1021 mit 8,56 g N. Patient erhält schluckweise eisgekühlte Milch, würgt sie gegen Abend ganz ungeronnen zurück. Puls 76.

Am 6. Mai gelingt es, mit einer dünnen, steifen Sonde die Strictur zu passiren. Patient trinkt danach schluckweise $^1/_4$ l Milch, im Laufe des Tages noch $^1/_4$, doch ist es nicht sicher, ob viel davon in den Magen kommt. Man hört ein ganz schwaches Schluckgeräusch 11 Secunden nach dem Schlucken. Puls 84. Urin 250/1025 mit 7,62 g N.

Am 7. Mai wird eine ganz schmale Verweilcanüle eingeführt. Patient trinkt dadurch im Laufe des Tages $^1/_2$ l Milch mit Anstrengung, am Abend zieht er die Canüle selbst heraus, weil sie sehr stark drücke. 300/1027, 6,5 g N.

Am 8. Mai bei der Visite liegt Patient noch apathischer da als sonst, mit geschlossenen Augen, er antwortet noch gut auf Befragen, „die Luft wäre etwas kurz.“ Respiration 24 in der Minute, nicht charakteristisch, Puls 104.

Am Abend des 8. Mai ist Patient vollkommen somnolent;

er antwortet jetzt nicht mehr auf Anrufen. Die Athmung ist mühsam, tief, die Athemzüge sind laut hörbar, oft stöhnend. Frequenz 26. Temperatur Abends 36,6. Puls 120, sehr klein.

Urin vom 8. zum 9. Mai 200 ccm, specifisches Gewicht 1017. ohne Eiweiss, ohne Zucker. Enthält 3,8 g N. Der Urin ist linksdrehend, auf Traubenzucker berechnet = 0,24 pCt.

Mit Eisenchlorid färbt sich der Urin mässig burgunderroth. 120 ccm des Urins nach Neutralisation mit NaOH zum Syrup eingedampft und dieser mit 25 ccm conc. H_2SO_4 destillirt, Destillat in 5 Fractionen aufgefangen. Bei Abkühlung derselben scheiden sich keine Krystalle ab. Die vereinigten Fractionen werden mit Aether ausgeschüttelt, nach dem Verjagen des Aethers bleiben kleine Krystalle zurück, welche bei 73° schmelzen. Es ist also durch Destillation mit Schwefelsäure (nach Külz) Crotonsäure entstanden und demzufolge war im Urin Oxybuttersäure enthalten.

Am 9. Mai ist Patient vollkommen somnolent, reagirt gar nicht mehr. Puls 120, sehr gering. Die Athmung 32, wie gestern vom Typus des grossen Athmens, dabei laut stöhnend. Vormittags lässt Patient einmal etwas Urin unter sich. Gegen Abend werden durch Katheter 110 ccm entleert ohne Eiweiss und Zucker, specifisches Gewicht 1017, enthält 1,13 g N, giebt schwache Eisenchloridreaction, 60 ccm mit NaOH eingedampft und mit 20 ccm H_2SO_4 destillirt, im Aetherauszug des Destillates ganz geringe Krystallchen, nicht genug zur Schmelzpunktbestimmung.

Am Morgen des 10. Mai stirbt Patient, ohne aus dem Coma vorher erwacht zu sein.

Die Obduction zeigte den Oesophagus verschlossen durch die ringförmig wuchernde Geschwulst, Magen und Därme fast leer, blass, die Därme „im Zustand der senilen Atrophie". Das Gehirn fand sich ganz intact. Obductionsdiagnose: Carcinoma oesophagi ulcerosum retrahens. Strictura oesophagi carcinomatosa, dilatatio et hypertrophia partialis oesophagi. Marasmus universalis.

Wir haben einen Patienten mit krebsiger Strictur des Oesophagus, der sich im Zustande der Inanition befindet. Er nimmt so gut wie gar keine Nahrung zu sich. Folgendes sind die Werthe der täglichen N-Ausscheidung.

4. Mai 7,32 g N.
5. Mai 8,56 g N.
6. Mai 7,62 g N.
7. Mai 6,5 g N,
8. Mai 3,8 g N Coma.
9. Mai 1,13 g N.

Vergleichen wir diese Zahlen mit denjenigen, welche bei Gesunden bei länger dauerndem Hungern gefunden worden sind, so zeigt sich, dass sie dieselben bedeutend übertreffen. Gewöhnlich beträgt die tägliche N-ausscheidung 3—5 g N, so bei den hungernden Geisteskranken von Tuczek 2,2 bis 4,6 g bei dem ausgehungerten Mädchen von Scherer 4,4 g; ich selbst habe bei einem lange hungernden Melancholiker N-ausscheidungen von 3,4 g constatirt.

Nur eine Beobachtung existirt, welche am 10. Hungertage eine Ausscheidung von 9,9 N constatirt, das ist der bekannte an Cetti angestellte Hungerversuch. Diese Beobachtung ist vorläufig so ganz alleinstehend, dass ich geneigt bin, diese hohe Ziffer der Eiweissumsetzung in Beziehung zu setzen zu der Krankheit, an welche Cetti nach Senator's Untersuchung litt, nämlich der Tuberculose. An anderer Stelle berichte ich über tuberculöse Patienten, deren Eiweisszersetzung ebenfalls nicht unbedeutend gesteigert erschien. Weil die an Cetti erhaltenen Zahlen sich auf ein phthisisches Individuum beziehen, glaube ich sie nicht als normal ansehen zu sollen, ich halte vielmehr, nach Maassgabe der sonst bekannten Ausscheidungen lange hungernder Gesunder, die hohen Zahlen bei dem obigen Patienten für den Ausdruck des für das Carcinom charakteristischen Eiweisszerfalls.

Bemerkenswerth erscheint der bedeutende Abfall der N-ausscheidung bei Beginn des Coma, diese Erscheinung bildet eine bemerkenswerthe Analogie zur Urämie, mit der sonst das Ende meines Patienten keine Aehnlichkeit bietet; der Urin war eiweissfrei, Convulsionen traten nicht ein. Das Sinken der Harnstoffausscheidung dürfte auf die präagonale Functionsstörung der Nierenepithelien zu beziehen sein.

Der Nachweis geringer Mengen von Oxybuttersäure im Harn ist von Interesse, weil dadurch eine Verminderung der Blutalkalescenz wahrscheinlich gemacht wird. Zu dem besonderen Symptomencomplex werden wir die Oxybuttersäure um so weniger in Beziehungen setzen, als es sich hier um eine ausgesprochene Inanition handelt, ein Zustand, in welchem Külz [1]) bei ganz Gesunden Oxybuttersäure im Urin nachgewiesen hat.

II. Langhans, Bureauvorsteher, 40 Jahre, aufgenommen auf die erste medicinische Klinik am 12. Januar 1888. † 18. Februar 1889. Carcinoma ventriculi.

Patient hereditär nicht belastet, ist niemals ernstlich krank gewesen, ist verheirathet und hat 6 gesunde, lebende Kinder. Seit jeher hat er einen „schwachen Magen“ und muss sich vor schweren Speisen hüten, ist öfter appetitlos und verstimmbar, ohne jedoch davon tiefer angegriffen zu werden.

Seit August 1887 sind die Beschwerden intensiver, wiederholen sich öfters, werden jedoch wenig präcis geschildert.

Bis October 1888 ging Patient ungehindert seiner Beschäftigung nach, da trat eine wesentliche Verschlechterung ein.

Patient bekam oft unerträgliches Sodbrennen, es stieg ihm intensiv vergohrene Flüssigkeit auf, es kam öfters zu Erbrechen widerlich schmeckenden, stechend riechenden Breies, einige Mal war derselbe bräunlich gefärbt. Dabei fing Patient an abzumagern und fühlte sich zusehends

1) Zeitschr. f. Biol., Bd. 23, S. 329.

schwächer werden. Auf ärzlichen Rath sucht er am 12. Januar 1889 die Königliche Charité auf.

Status. Ziemlich kleiner, gracil gebauter Mann von 104 Pfund Körpergewicht. Das Gesicht ist abgemagert, doch nicht excessiv, blass, ohne das specifische Colorit. Haut in Falten aufhebbar, dünn, keine Oedeme. Temperatur 37,2. Athmung regelmässig. Puls 84, mässig klein. Klagen beziehen sich auf heftige Magenbeschwerden und Schwächegefühl. Die Palpation des Abdomen lässt einen kleinen, knolligen Tumor wenig links von der Linea alba 2 Querfinger oberhalb des Nabels ertasten, der respiratorisch sich nicht bewegt. Bei der Magenaufblähung rückt er ein wenig nach abwärts und aussen. Der Magen ist nicht dilatirt. Im nüchternen Magen wenig Kubikcentmeter schwärzlich braunen, fade riechenden Breies, Filtrat schwärzlich trübe, schwach sauer. 2 Stunden nach Milch-Probefrühstück 250 ccm wiedergewonnen, Gesammtacidität 2,3, Methyl —, Phloroglucin-Vanillin —, Milchsäurereaction überaus stark.

Patient bekam jeden 2. Tag Abends Magenausspülungen, nach denen er sich wesentlich erleichtert fühlte. Der Appetit nahm zu, Durchfälle, die im Anfang nach Milchgenuss auftraten, liessen nach Kalkdarreichung nach. Patient trank täglich 2 Liter Milch, nahm dazu 2—4 Eier, etwas Brod und Butter, wenig Schabefleisch, einige Löffel Suppe.

Folgender Stoffwechselversuch wurde angestellt, während dieser Zeit sistiren natürlich die Ausspülungen.

Einnahme							Ausgabe						
							Urin			Koth			
Januar	Körpergew. Pfd.	Nahrung	N	Fett	Kohlehydrat	Calorien	Menge	spec. Gew.	N	feucht	trocken	N	Gesammt N
25.	103	2000 ccm entsahnte Milch 2 Eier	12,84	31,8	90	995	2100	1012	15,3				**16,37**
26.		2000 ccm Milch 4 Eier	14,86	41,6	90	1137	2050	1014	16,21				**17,28**
										661	167	4,3	
27.		2000 ccm Milch 70 g Schabefleisch 4 Eier	17,24	41,6	90	1200	1850	1016	18,62				**19,79**
28.	101½	2000 ccm Milch 4 Eier 44 g Butter 80 g Brot	15,91	79,9	136,4	1710	1950	1016	17,44				**18,51**

Es findet also eine stetige Abgabe von Organeiweiss statt; mit 1710 Calorien, darunter 100 g Eiweiss, hätte ein Gesunder von gleichem Gewicht in Bettruhe sicher einen Eiweissansatz erzielt.

Patient wurde in der nächsten Zeit reichlich mit Brot und Butter ernährt, dabei mussten allabendlich Ausspülungen gemacht werden und so wurde die regelmässige Harnstickstoffbestimmung unterlassen.

Am 10. Februar genoss Patient 1 l Milch, 2 Eier, 215 g Brot, 80 g Butter, darin enthalten 10,24 g N., ausgeschieden 11,94 N., in 950 ccm Harn, dazu zwei breiige Stühle, die nicht untersucht wurden.

Patient wog am 12. Februar 98½ Pfund und war bei leidlichem Wohlsein, keineswegs war ein baldiger Exitus vorauszusehen.

Am 16. Februar wird Patient, der Abends vorher keine wesentlichen Klagen hatte, bei der Morgenvisite in völlig somnolentem Zustand getroffen. Er reagirt nicht auf Anrufen. Respiration 28 in der Minute, jeder Athemzug tief, aus voller Brust, zeitweise stöhnend und seufzend.

Puls 116, klein, leicht unterdrückbar.

Urin 450, mit dem Katheter in zwei Portionen entleert, ohne Eiweiss ohne Zucker, giebt deutliche Fe_2-Cl_6-Reaction. Dreht links auf Traubenzucker bezogen = 0,6 pCt. 200 ccm NaOH eingedämpft, mit 30 ccm $H_2 SO_4$ destillirt ergiebt reichliche Crotonsäurekrystalle (Schmelzpunkt 72°) in den einzelnen Fractionen bei der Abkühlung.

Der N gehalt = 5,32 g.

Nachts um 2 Uhr tritt ohne besondere Erscheinung der Tod ein.

Die Obduction zeigt ein mässig grosses Carcinom dem Fundus des Magens angehörig. Am Körper sind noch Fettanhäufungen hier und da zu bemerken. Die Gehirnsection ergiebt nichts Besonderes.

Epikrise. Ein Patient mit Magencarcinom, der die für die Krebskrankheit charakteristische Abschmelzung von Organeiweiss, die Steigerung des Eiweisszerfalles in ausgezeichneter Weise darbietet, geht, bei noch leidlicher Ernährung, an typischem Kussmaul'schen Coma zu Grunde. Auch hier während des Coma das Sinken der Stickstoffausscheidung, ohne sonstige urämische Symptome. Auch hier die Eisenchloridreaction und das Auftreten von Oxybuttersäure im Urin.

Dass dieser Säuregehalt zu dem Coma carcinosum nicht in ätiologische Beziehung gesetzt werden kann, liegt klar auf der Hand. In der Mehrzahl der Fälle von Coma carcinosum fehlt ja die Eisenchloridreaction, in dem einen unserer Fälle ist sie ausserordentlich gering.

Zudem wissen wir ja, dass die verminderte Alkalescenz des Blutes, von welche die Oxybuttersäureausscheidung abhängt, ein gemeinsames Symptom ist aller Intoxicationszustände, bedingt durch die Einwirkung des toxischen Agens auf die Gewebe. Auch die Muskelarbeit nach Strychnininjection lässt dem Blut saure Molecule zufliessen, und die Alkalescenz abnehmen [1]) — wird deswegen jemand die Strychninvergiftung für eine Säureintoxication erklären?

1) Peiper, l. c., S. 343.

Das Coma carcinomatosum wird nach unserer Auffassung durch die directe Wirkung des postulirten Giftes der Krebskrankheit auf das Centralnervensystem hervorgerufen.

Coma, Gewebszerfall und verminderte Alkalescenz sind Wirkungen ein und derselben toxischen Ursache, dies wahrscheinlich zu machen war der Zweck meiner Mittheilung.

M. H.! Gestatten Sie mir noch einen Augenblick zum Ausgangspunkt meiner Erörterung zurückzukehren — was lehrt uns das Coma carcinosum für das Coma diabeticum?

M H.! Auch vom Diabetes wissen wir, dass, in den schweren Fällen wenigstens, die Steigerung des Eiweisszerfalls die Regel ist; seit Gäthgen's Arbeiten ist das oft festgestellt und ich habe es bei einigen genau untersuchten Fällen bestätigen können; auch bei Diabetikern hat man die Verfettungen innerer Organe oft beobachtet.

Nun wissen wir freilich, dass enorme Mengen von Säure durch den Urin schwerer Diabetiker ausgeschieden werden, die für die Oekonomie des Körpers nicht gleichgültig sein können.

Aber ich glaube trotzdem, dass die Säure nicht die letzte Ursache des Coma diabeticum ist, und dass das Coma nicht beseitigt wird, wenn die Säure des Bluts abgestumpft wird. In der That sind ja alle darauf gerichteten therapeutischen Bemühungen absolut fruchtlos geblieben.

Hinzukommt, dass neuerdings Fälle von Coma diabeticum beobachtet sind, in denen die Alkalescenz des Blutes nicht vermindert war und Oxybuttersäure im Urin fehlte [1]).

Besonders bemerkenswerth in diesem Zusammenhange ist die Entdeckung v. Mering's, dass die Darreichung eines giftigen Stoffes, des Phloridzins, bei Hunden legitimen Diabetes hervorbringt.

Es ist mir nun gelungen, worüber ich a. a. O. Weiteres berichten will, durch protrahirte Verfütterung grosser Dosen Phloridzin Hunde erst diabetisch und dann comatös zu machen. Im Verein mit den mitgetheilten Thatsachen drängt mich dieser wichtige Versuch zu der Anschauung, dass in gewissen Fällen von Diabetes giftige Stoffe im Blute kreisen, und dass auch das diabetische Coma durch die directe Wirkung von Toxinen aufs Gehirn

1) Kraus, l. c.

entstehe. Der Säuregehalt steht in zweiter Linie, mag derselbe noch so hoch sein. Nicht weil sein Blut sauer wird, verfällt der Diabetiker dem Coma, sondern sein Blut wird sauer, weil er comatös wird, weil die Anhäufung der Toxine eine Steigerung der Eiweisszersetzung zur Folge hat.

Gedruckt bei L. Schumacher in Berlin.



